

# Hepatopatía e insuficiencia renal aguda funcional por rifampicina

P. ERRASTI, R. OTERO y A. PURROY

Servicio de Nefrología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Pamplona.

## INTRODUCCION

La introducción de la Rifampicina (Rfc) como droga tuberculostática y su asociación frecuente con isoniazida (INH), dada la potenciación terapéutica, ha supuesto un aumento en la frecuencia de acciones secundarias. Ello se atribuye en parte a la impresión subjetiva de una menor incidencia de efectos iatrogénicos antes de la utilización de dicha droga. Entre los efectos indeseados destacan la toxicidad hepática<sup>12-15, 17, 18, 20, 25</sup> y el riesgo de fracaso renal agudo<sup>2, 4-7, 10, 11 16, 23, 26, 29</sup>, si bien diversos autores refieren la aparición de síndrome febril<sup>21</sup>, trombocitopenia<sup>9</sup>, y anemia hemolítica autoinmune<sup>28</sup>. Al parecer el tratamiento intermitente, si bien es tan eficaz como el continuo, se le considera en la actualidad como más tóxico<sup>4, 8, 22, 23</sup>. En cuanto al mecanismo de las acciones adversas puede ser atribuido a la acción directa de la droga o a una reacción de hipersensibilidad<sup>6, 17, 20 22</sup>.

Se presenta un caso clínico de hepatopatía funcional y fracaso renal agudo secundario al tratamiento con rifampicina.

## CASO CLINICO

R. F. V., varón de 31 años, casado, que, tras un traumatismo accidental de rodilla izquierda, fue intervenido en noviembre de 1973 en otro centro, con meniscectomía interna. Consultó en el Departamento de Ortopedia en noviembre de 1975 por presentar dolor, hinchazón y ligera impotencia funcional de varios meses de evolución en la rodilla intervenida. La exploración física evidenció la existencia de una sinovitis y el estudio radiológico mostró una gonartrosis con osteoporosis y calcificaciones en partes blandas a nivel de metáfisis femoral (Fig. 1). Se llevó a cabo sinovectomía y el estudio anatómo-patológico de la membrana sinovial evidenció una infiltración granulomatosa con abundantes células gigantes de Langhans, epiteliales y linfocitos-plasmáticos en corona; algunos granulomas presentaban una caseosis central. Con la tinción de Zielh-Nielsen se observaron abundantes bacilos ácido-alcohol resistentes, por todo lo cual fue diagnosticado de proceso inflamatorio crónico de tipo fímico. Analíticamente: leucocitos, 7.000 (con c = 1; s = 6; 1 = 26; m = 9; y e = 1); Hb., 17,6 gr. %; Hematocrito, 50; número de hematíes, 5.000.000/ml., V. de S., 36/64; ASLO, 1/1250; PCR y latex, negativos; SGOT, 5 mU/ml, y SGPT, 3 mU/ml; K, 4 mEq/l; Urea, 0,32 gr %; PT, 7,5 gr %. La tuberculino-reacción fue intensamente positiva, con 4+. La radiografía de tórax y el electrocardiograma fueron normales.

Se inició tratamiento con Rifampicina, 600 mgr/día; Ethambutol, 1.500 mgr/día, e Isoniazida, 450 mgr/día. A los 10-12 días de iniciada la terapéutica específica comenzó

con un cuadro caracterizado por malestar general, anorexia, escalofríos con fiebre de 38'5°, trastornos digestivos con vómitos copiosos, ictericia, orinas colúricas y oliguria, acompañado de disuria y polaquiuria. El estudio funcional hepático y renal mostró los siguientes datos patológicos: SGOT, 180 mU/ml; SGPT, 320 mU/ml; bilirrubina total, 3,6 mgr % (directa = 1,5; indirecta = 2,1); CI, 90 mEq/l Na, 128 mEq/l; K, 6,4 mEq/l; RA, 21 mEq/l; PT, 9 gr %; Urea, 1,5 gr %; creatinina, 3,5 mgr/100 ml; Leucocitos y fórmula hemática normal salvo una eosinofilia de 17 %; V. de S., 54/80. En el sedimento urinario presentaba: Hb. 3 + y 180 a 200 hematíes por campo, con orina de pH 6,5 e indicios de proteínas. Na en orina, 74 mEq/l, y K, 36 mEq/l, con diuresis de 200 ml/24 h. El estudio del complemento sérico mostró una marcada hipocomplementemia con Complemento total CH100, 10 (N = 60-80 CH100); C3, 38 mgr % (N = 80-120 mgr %); C4, 8,8 (N = 30-40 mgrs %); C5, 0,6 (N = 10-15 mgr %). En la exploración física llamó la atención una hepatomegalia poco dolorosa a 1 cm. del reborde costal y dolor al golpeteo en fosa renal derecha.

Tras la consideración diagnóstica de una toxicidad o hipersensibilidad medicamentosa, se suspendió la medicación, iniciándose tratamiento fluidoterápico intensivo, lográndose una buena diuresis y mejorando clínica y analíticamente. A los tres días descendieron los enzimas a valores de SGOT, 27 mU/ml; SGPT, 60 mU/ml; normalizándose casi a los siete días: SGOT, 18 mU/ml, y SGPT, 22 mLI/ml, con fosfatasa alcalina, 52 mgr % bromo, 4 %; bilirrubina total, 1,1 mgr %. Un proteinograma reveló: PT, 7,10 gr %, con albúmina, 38,3 %; alfa-1-Iglobulina, 5,4 %; alfa-2-globulina, 9,3 %. beta-globulina, 8,7 %, y gammaglobulina, 38,3 %, con IgG, 2.367 mg %; IgA, 360 mgr %, e IgM, 310 mgr %.

En una semana se normalizó la función renal, con GFR, 128 ml/m; Urea plasmática, 0,4 gr %; Na plasmático, 132 mEq/l; CI, 101 mEq/l, y K, 4,5 mEq/l.

A los diez días se normalizaron los valores de las enzimas hepáticas con: SGOT, 6 mU/ml., y SGPT, 3 mU/ml.; gammaglobulinas de 27,5 % elevándose la V. de S. a 80/104 y la eosinofilia a 18 %, continuando con hematuria franca.

Dada la persistencia de la sintomatología urinaria y el sedimento patológico junto a dolorimiento en fosa renal derecha, se realizó urografía (Fig. 2), que mostró: Buena eliminación por ambos riñones; riñón derecho con dilatación en bolas en todos sus cálices, alguno de ellos, como los del grupo caliciliar inferior, algo desestructurados, compatible con lesión específica. Discreta dilatación ureteral del mismo lado, por probable hipotonía secundaria. Riñón izquierdo de morfología normal. Tres baciloscopias reiteradas fueron muy positivas para bacilos ácido-alcohol resistentes.

Con el diagnóstico global de tuberculosis articular y renal e hipersensibilidad a la Rifampicina se recomenzó tratamiento específico una vez recuperado totalmente del cuadro hepatorenal, a los 15 días de la suspensión de las drogas. Se realizó una terapéutica clásica con Estreptomicina, 1 gr/día; Isoniazida, 600 mgr/día, y PAS, 12 gr/día.

El estudio seriado inicialmente semanal y posteriormente mensual no reveló alteraciones de las enzimas hepáticas, permaneciendo la función renal normal. El enfermo mejoró clínicamente, aumentando 16 kg. de peso en siete meses y negativizándose las baciloscopias a los 6 meses.

## DISCUSION

Desde la introducción de la Rfc como droga tuberculostática se viene notando en la literatura <sup>17, 22 24, 25</sup> un aumento de la incidencia de efectos secundarios.

Puede utilizarse en régimen continuo, siendo frecuentes los síntomas de intolerancia digestiva <sup>22</sup> o de forma intermitente, caracterizándose por manifestaciones de carácter sistémico, destacando los trastornos hepáticos. En este último caso, la aparición de efectos secundarios parece relacionarse con la dosis total, pero fundamentalmente depende del intervalo entre las dosis <sup>8</sup>.

El mecanismo de acción de la droga es incierto, existiendo dos teorías para explicarla: la teoría de la competitividad se basa en un acúmulo exagerado de la droga, por competición en el metabolismo con otros fármacos tuberculostáticos, como la INH. Así es conocido que la Rfc y la INH se metabolizan en el hígado por conjugación. Ahora bien, queda por demostrar que este acúmulo pueda ser tóxico, si bien hallazgos indirectos lo defienden <sup>17, 25</sup>.

La teoría de la hipersensibilidad se apoya en que los factores que favorecen al acúmulo (acetiladores lentos, dosis altas, hepatopatías previas, etc.) no siempre provocan toxicidad. Tal factor personal o de hipersensibilidad se demuestra por la aparición de síntomas y signos de carácter alérgico, junto a pruebas inmunológicas positivas para la Rgc, como la del TTL y MIF <sup>1</sup>, mayor incidencia de anticuerpos rifampicin-dependientes en los casos con efectos secundarios <sup>21</sup>, demostrada por la prueba de la antiglobulina etc.

La presentación de nuestro caso sugiere que probablemente el desencadenamiento del cuadro hepático se debió a un mecanismo de hipersensibilidad, por la asociación de varios factores: a) la gran eosinofilia de 17 %, (control previo en 1 %), coincidiendo con la sintomatología clínica y elevación de los enzimas hepáticos; b) la marcada hipocomplementemia total (CH100 = 10) y de los factores C3 = 38 mgr %; C4 = 8,8 mgr % y C5 = 0,6 mgr % en relación con el consumo de dichos factores en la reacción antígeno-anticuerpo c) marcada hipergammaglobulinemia de 38 %, que cedió rápidamente posteriormente. d) la buena respuesta a la suspensión de la droga.

En cuanto al cuadro de fracaso renal agudo, caracterizado por oliguria intensa, elevación de los niveles séricos de urea y creatinina, seguido posteriormente de poliuria espontánea, lo atribuimos más bien, al intenso desequilibrio hidroelectrolítico provocado por los vómitos con acidosis hipoclorémica, hiposodemia, hiperpotasemia e intensa concentración con PT = 9 gr %, más que a una toxicidad directa por la droga.

Achacamos la aparición del cuadro a la Rfc, ya que al reanudarse el tratamiento específico con Estreptomina INH y Pas, no se objetivaron alteraciones subjetivas ni analíticas en los controles inicialmente semanales y posteriormente mensuales efectuados a lo largo de siete meses. Por otra parte las manifestaciones clínicas de la hepatopatía por INH se caracteriza por molestias digestivas vagas e ictericia. Raramente aparecen síntomas gastrointestinales, fiebre con escalofríos, insuficiencia renal oligúrica o eosinofilia marcada, que presentó nuestro enfermo. De todas formas no es descartable que la INH haya podido jugar algún papel en la aparición del cuadro descrito, pues es

bien conocido el aumento de la incidencia de toxicidad hepática tras dicha asociación que difiere según los autores de un 29 %<sup>25</sup>, 35 %<sup>19</sup> al 43 %<sup>17</sup>.

Quisiéramos concluir la presentación del caso insistiendo, como otros autores<sup>3, 8, 12, 14, 17, 22</sup>, en la necesidad de vigilar, en el curso del tratamiento de la tuberculosis de Rfc, la posible aparición de signos de hepatopatía y más raramente fracaso renal agudo, fundamentalmente durante los dos a cuatro primeros meses, mediante controles periódicos clínicos y analíticos. En caso de presentarse dichas alteraciones recomendamos suspender la droga, pues, si bien se habla de hepatopatía funcional por presentar muchos de los enfermos una regresión espontánea a pesar de seguir con el mismo tratamiento<sup>12, 17, 25</sup>, algunos autores<sup>3, 27</sup> han visto últimamente casos que evolucionaron fatalmente con Rfc sola o asociada a la INH. La suspensión de la droga reviste el máximo interés, cuando el cuadro clínico y analítico sugiere la existencia de un factor de hipersensibilidad.

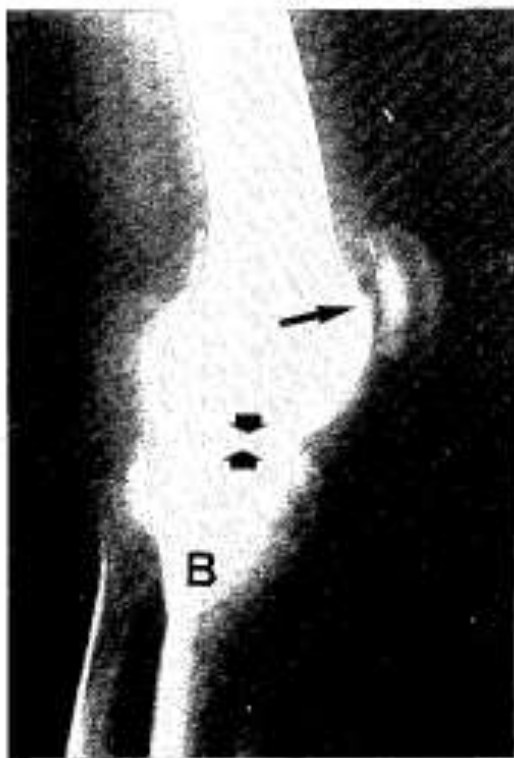
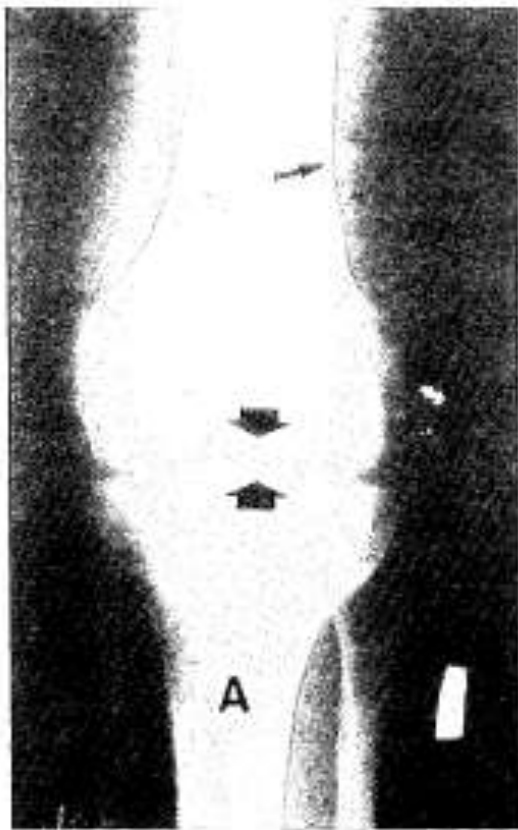
## RESUMEN

Se presenta un caso de hepatopatía e insuficiencia renal aguda funcional secundario al tratamiento continuo con Rifampicina. Diversos datos clínicos y analíticos sugieren que el factor personal o de hipersensibilidad jugó el principal papel en la patogenia del cuadro iatrogénico. La suspensión de la droga y el tratamiento hidroelectrolítico precoz colaboró en la buena evolución clínica y analítica de la función hepática y renal.

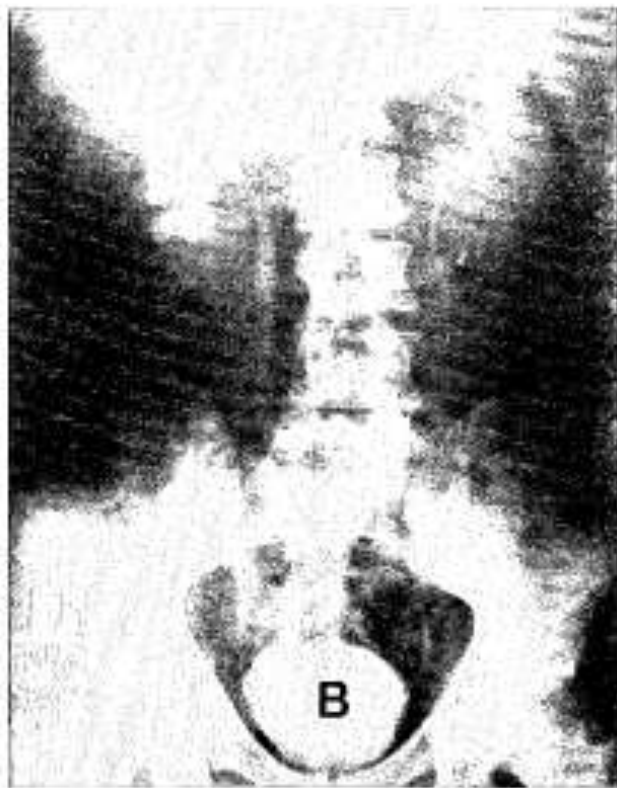
## BIBLIOGRAFIA

1. BACKER, J. T.; PIOLI, E., y WILLIAMS, W. J.—In vitro detection of hypersensitivity to antituberculous drugs.—Lancet, 2, 967, 1974.
2. BERUAD, M.; DUCRET, F.; LETACON, J., y ZECH, P.—Insuffisance Rénale aigue due a la rifampicine.—Nouv. Presse Med., 3, 2025, 1974.
3. BLACK, M.; MITCHELL, J. R.; ZIMMERMAN, H. J.; ISHAK, K. G., y EPLER, G. R.—Isoniazide-associated hepatitis in 114 patients.— Gastroenterology, 69, 289, 1975.
4. CAMPESE, V. M.; MARZULLO, F.; SCHENA, F. P., y CORATELLI, P.—Acute renal failure during intermittent rifampicin therapy.— Nephron, 10, 256, 1973.
5. COCHRAN, M.; MOORHEAD, P. J., y PLATTS, M.—Permanent renal damage with rifampicin.—Lancet, 1, 1428, 1975.
6. COVARSI, A.; GONZALO, A., y RAMA, H.—Fracaso renal agudo por Rifampicina.—Rev. Clin. Esp., 142, 179, 1976.
7. DECROIX, G.; PUJET, J. C.; HOMBERG, J. C.; FELDMAN, A., y KLEINKNECHT, D.—Insuffisance rénale aigue due a la Rifampicine.—Nouv. Presse Méd., 2, 2093, 1973.
8. DECROIX, G.; SORS, C. H., y PUJET, J. C.—Accidents des traitement intermittents por la Rifampicine. Role des facteurs immuno-allergiques.—Nouv. Presse Med., 3, 1555, 1974.
9. FERGUSON, G. C.: Rifampicin and thombocytopenia.—Brit. Med. J., 3, 638, 1971.
10. FLYNN, C. T.; RAINFORD, D. J., y HOPE, E.—Acute renal failure: danger of unsuspected intermittent dosage.—Brit. Med. J., 2, 482, 1974.

11. KLEINKNECHT, D.; HOMBERG, J. C., y DECROIX, G.—Acute renal failure after rifampicin.—*Lancet*, 3, 1238, 1972.
12. KREIS, B., y BOUTONET, G.—Elevation des transaminases et ictère au cours du traitement par la rifampicine associée à isoniazide.—*Rev. Tuberc. (Paris)*, 34, 1097, 1970.
13. LESOBRE, R.; RUFFIN, J.; TEYSSIER, L., y DRUTEL, P.—Les ictères au cours du traitement par la rifampicine.—*Rev. Tuberc. (Paris)*, 33, 392, 1969.
14. LEVY-VALEUSY, P.; GIROULLE, H.; PLAQUET, R.; DUPAS, J. L.; ABRIC, J.; DANSE, E., y VONACHEN, P.—Etude des variations des transaminases avant tout traitement et au cours du traitement de la tuberculose par la rifampicine.—*Rev. Tuberc. (Paris)*, 34, 422, 1970.
15. MACQUET, V.; LAFITTE, P., y ROGEAUX, I.—La rifampicina, estudio de su actividad antituberculosa y de su tolerancia hepática en 200 enfermos.—*Lille Med.*, 17, 755, 1972.
16. MANASIA, M., y PAUL, G. H.—Insuffisances rénales aiguës dues à la rifampicina.—*Nouv. Presse Med.*, 3, 733, 1974.
17. MARIN P.; UBIA, J.; SORIANO, E., y RIBAS-MUNDO, M.—Hepatopatía por tuberculostáticos.—*Med. Clin.*, 66, 167, 1976.
18. MORERE, P., y METAYER, P.—Etude des facteurs hépatiques chez les malades traités par la rifampicine.—*Rev. Tuberc. (Paris)* 34, 403, 1970.
19. MORERE, P.; STAIN, J. P.; NOUVET, G.; LUCE, J. R.; BOUREILLE, J.; MATRAY, F., y PARROT, R.—Incidences de l'association isoniazide-rifampicine sur l'apparition de troubles hépatiques chez l'alcoolique et le tuberculeux à foie normal.—*Rev. Franc. Mal. Resp.*, 2, 11, 1974.
20. NEBOUT, T.; DHUMEAUX, D., y BERTHELOT, P.—Ictères et rifampicine.—*Nouv. Presse Med.*, 3, 733, 1974.
21. POOLE, G.; STRADLING, P., y WORLLEDGE, S.—Potentially serious side effects of high-dose twice-weekly rifampicin.—*Brit. Med. J.*, 3, 343, 1971.
22. PUJET, J. C.; HOMBERG, J. C., y DECROIX, G.—Sensitivity to rifampicin: incidence, mechanism and prevention.—*Brit. Med. J.*, 2, 415, 1974.
23. ROTHWELL, D. L., y RICHMOND, D. E.—Hepatorenal failure with self-initiated intermittent rifampicin therapy.—*Brit. Med. J.*, 2, 481, • 1974.
24. ROUSOW, J. E., y SAUNDERS, S. J.—Hepatic complications of antituberculous therapy.—*Quart. J. Med.*, 173, 1, 1975.
25. SATINDER, L.; SINGAAL, S. N.; BURLEY, D. M., y CROSSLEY, G.—Effect of rifampicine and isoniazid on liver function.—*Brit. Med. J.*, 1, 148, 1972.
26. SEUFERT, C. D.—Acute renal failure after rifampicin therapy.—*Scand. J. Resp. Dis.*, suppl., 84, 174, 1973.
27. SCHEUER, P. J.; SUMMERFIELD, J. A.; LAL, S., y SHERLOCK, S.—Rifampicin hepatitis.—*Lancet*, 1, 421, 1974.
28. SORS, C.; SARRAZIN, A., y HOMBERG, J. C.—Accidents hémolytiques récidivants d'origine immuno-allergique au cours d'un traitement intermittent par la rifampicine.—*Rev. Tuberc. (Paris)*, 36, 405, 1972.
29. TALIN, D'EYZAC, A.; ALCALAY, D., y PATTE, D.—Insuffisance rénale aiguë et rifampicine.—*Nouv. Presse Med.*, 3, 314, 1974.



**Figura 1.** Obsérvese la calcificación en partes blandas a nivel de metáfisis femoral, junto a la gonartrosis en proyección A-P y L de rodilla izquierda.



**Figura 2.** Nótese la dilatación en bolas a nivel de todos los cálices del riñón derecho, típico de lesión específica. Se observa algunas calcificaciones abdominales.

